

Rev. Chil. Pediatr. 57(1): 13-17, 1986

Alteraciones Hematológicas de la Fiebre Tifoidea

Dra. Ana Becker K.¹; Dra. Irma Durán G.²; Dr. Rafael Larco C.²;
Dr. Hernán Taboada L.³.

Hematological Alterations in Typhoid Fever

Eighty nine children with fever which lasted 2 to 30 days were studied. Among them there were 60 patients with demonstrated salmonella typhi or paratyphi infections by blood and or bone marrow cultures; 17 patients were under the school age (PSA) and 43 at school age groups (SA). Bone marrow cell counts, as well as routine hematological studies were undertaken in all patients and separately analysed in those with salmonellae infections: Significant evidence of anemia was found in 76% of PSA and 60% SA patients, but it was no longer present in controls done 15 days after the end of the treatment of their infection with Chloramphenicol. Neutropenia, in proportion to the total number of white blood cells, was found in 47% of PSA patients. The absolute number of neutrophils was also reduced in 14% of SA children. Neutropenia was more severe at the end of treatment and lasted more than 15 days in about one half of all patients. Only 25% of our patients showed increased numbers of band forms in the initial differential leucocyte counts. Aneosinophilia was found in 83% of PSA and 98% of SA patients. Low platelet counts occurred in 22% of PSA and 42% of SA children, in most of them there were no abnormalities in their coagulation tests. Normal megakaryocytes and platelet production were noted at the bone marrow microscopic examination, together with erithroid hypoplasia and hyperplasia of granulocytic, monocytic and histiocytic series. Histiocytes frequently showed evidence of hemophagia of other cellular elements, including platelets, erithrocytes, erithroblasts, leucocytes and plasma cells.

(Key words: Peripheral blood. Bone marrow. Cell counts. Abnormalities. Salmonellae infections. Chloramphenicol).

En la Fiebre Tifoidea se describen alteraciones hematológicas características: anemia, leucopenia, desviación a izquierda y aneosinofilia. Nos interesó comprobar si estas alteraciones se producen en los niños, relacionarlas con el mielograma, y seguir su evolución en el tiempo.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron en forma prospectiva 89 pacientes con síndrome febril de duración variable y sospecha clínica de Fiebre Tifoidea que se hospitalizaron entre Abril de 1983 y Abril de 1984. En la Unidad de Infecciosos de Segunda Infancia se les tomó muestras para hemocultivos², mielocultivo, mielograma, velocidad de sedimentación globular (VHS), hemograma con recuento de reticulocitos y plaquetas al ingresar, al finalizar el

tratamiento y 15 días después de terminado este último.

En caso de plaquetopenia se realizaron pruebas de coagulación y pruebas hepáticas. Sólo se analizaron los resultados de los niños en que se confirmó bacteriológicamente la fiebre tifoidea.

Todos los niños en que se confirmó el diagnóstico fueron tratados con Cloramfenicol en las dosis habituales por un período mínimo de 15 días u 8 días sin fiebre, (lo que resultase más largo) y controlados posteriormente en policlínico de seguimiento de la Unidad de Segunda Infancia y Consultorio externo de Hematología.

RESULTADOS

El diagnóstico de fiebre tifoidea fue comprobado en 60 casos de los 89 pacientes seguidos prospectivamente, mediante hemocultivos, mielocultivos o ambos. La positividad de los hemocultivos seriados fue de 58%, proporción que aumentó a 72% al combinar el hemocultivo con el mielocultivo ($p = 0,03$).

En 12 de los 60 niños estudiados el diagnóstico de fiebre tifoidea se hizo mediante el mielocultivo, pues sus hemocultivos seriados resultaron negativos; a su vez 4 niños sólo tuvieron hemocultivos positivos.

1. Servicio de Pediatría, Hospital Sótero del Río. S.S.M.S.O.
2. Jefe Unidad Segunda Infancia, Servicio de Pediatría, Hospital Sótero del Río. S.S.M.S.O.
3. Médico Hematólogo Servicio de Pediatría, Hospital Sótero del Río. S.S.M.S.O. Docente Departamento de Pediatría, Universidad Católica de Chile. Presentado en el XV Congreso Nacional de Pediatría y III Jornadas Internacionales de Cirugía Pediátrica, La Serena, 29 de Nov. a 1º de Dic., 1984.

Las *Salmónellas* aisladas correspondían en 86% de los casos a *S. typhi*, 12% *S. schottmullerie* y 2% a *S. paratyphi A*.

De los 60 pacientes con salmonelosis confirmadas, 17 eran preescolares y 43 escolares, su rango de edad se extendía entre 1 y 15 años.

En los grupos de preescolares 12 (70%) eran mujeres, en los escolares, hubo un discreto predominio masculino, diferencia que es estadísticamente significativa (Fischer Mod. Tocher $p < 0,05$).

Los casos de fiebre tifoidea ocurrieron predominantemente en verano y otoño (80%), observándose sólo 5% en invierno. La duración de la enfermedad antes de la hospitalización fue de 10 días en promedio, con un rango de 2 a 30 días. En 2 de los 60 pacientes (3%) se produjo recaída de la fiebre tifoidea. La VHS fue menor o igual a 40 mm/h en 78% de los casos, y menor o igual a 60 mm/h en 95% de los casos. Sólo 3 pacientes tuvieron VHS mayores de 60 mm/h, siendo la mayor de 89 mm/h en una niña de 14 años que presentó simultáneamente infección urinaria por *E. coli*.

En la Seria Roja se encontró anemia normocrómica en 76% de los preescolares (Htco. $\leq 33\%$) y en 61% de los escolares (Htco. $\leq 36\%$)¹. El porcentaje de niños con anemia disminuyó en 76% a 23% al final del tratamiento en el grupo de preescolares; en cambio en el grupo de los escolares la proporción de casos con anemia se mantuvo prácticamente sin variación desde el ingreso hasta el fin del tratamiento (de 61% a 65%), disminuyendo, a 18% 15 días después de finalizado el tratamiento. Las cifras más altas de hematocrito se observaron en general cuando habían transcurrido menos de 7 días desde el comienzo de la enfermedad, y los más bajos con más de 10 días de enfermedad (diferencia que no fue significativa por la alta dispersión de los datos).

Los reticulocitos eran menos de 1% en casi todos los casos al ingresar, notándose un aumento de ellos el término del tratamiento. En 80% de los preescolares el recuento reticulocitario estaba entre 3 y 4% al fin del tratamiento, y se mantuvo sobre 2% en 30% de ellos 15 días después de finalizado éste.

Sólo en 14% de los escolares habían recuentos de reticulocitos por encima de 2% al fin del tratamiento, y en 46% estuvieron elevados 15 días después del tratamiento (valor máximo de Ret. = 7%).

En 47% de los preescolares se observó, al ingreso, leucopenia relativa para la edad (Leuc.

entre 4.000 y 6.000 $\times \text{mm}^3$)² con un valor mínimo de 4.400 $\times \text{mm}^3$; en los demás niños había un recuento normal para la edad, con un valor máximo de 10.700 $\times \text{mm}^3$. Al término del tratamiento sólo en 24% persistieron valores $\leq 6.000 \times \text{mm}^3$, llegando a cifras mínimas de 3.800 $\times \text{mm}^3$. Prácticamente en todos los casos se había recuperado el recuento leucocitario normal 15 días después del término del tratamiento.

En 14% de los escolares se observó leucopenia absoluta (Leuc. $\leq 4.000 \times \text{mm}^3$)² al ingreso, con valor mínimo de 2.400 $\times \text{mm}^3$, manteniéndose un recuento bajo en sólo uno (3%) de los pacientes, tanto al fin del tratamiento como 15 días después de finalizado éste. Se observó un recuento mayor de 10.000 $\times \text{mm}^3$ al ingreso en el 7% de los escolares, con valor máximo de 14.000 $\times \text{mm}^3$. Todos los niños con recuentos altos tenían menos de 7 días de enfermedad antes del ingreso; en cambio no se observó relación clara entre los días de enfermedad transcurridos y la leucopenia. Se consideró neutrofilia relativa una proporción mayor de 50% en preescolares y de 60% en escolares y neutropenia relativa recuentos menores de 2.500 $\times \text{mm}^3$ (ya que este valor se encuentra por debajo del mínimo esperado para estas edades).

Al ingresar, casi la mitad de los niños (48% de los preescolares y 45% de escolares) presentó neutrofilia relativa con valores absolutos en el rango normal. Al final del tratamiento se observó una tendencia hacia la disminución en el porcentaje de los neutrófilos. El recuento absoluto de neutrófilos, en 30% de los preescolares, mostró neutropenia relativa al ingreso (valor mínimo 1.900 neutrófilos $\times \text{mm}^3$); la proporción aumentó a 62% al fin del tratamiento (valor mínimo 534 neutrófilos $\times \text{mm}^3$) y se mantuvo bajo 2.500 mm^3 en el 50% de los niños 15 días después de tratamiento (valor mínimo 1.080 $\times \text{mm}^3$).

En los escolares se observó la misma tendencia, aumentando la frecuencia de neutropenia a través del tiempo de evolución. Así al ingreso 9% tenía neutropenia relativa y 7% neutropenia absoluta ($\leq 1.500 \times \text{mm}^3$) (valor mínimo 1.320 $\times \text{mm}^3$). Al terminar el tratamiento 35% tenían neutropenia relativa y 24% absoluta (valor mínimo 600 $\times \text{mm}^3$) y 15 días post tratamiento 32% aún tenían neutropenia relativa y 11% absoluta (valor mínimo 544 $\times \text{mm}^3$). En uno de los casos, una niña de 6 años, la neutropenia absoluta se mantuvo durante tres meses. Esta paciente presentó, además de su neutropenia, anemia (Hcto. 29%) y disminución de las plaquetas (95.000 $\times \text{mm}^3$) en la segunda semana de tratamiento, por lo que se repitió el mielograma, encontrándose en

él hipoplasia eritroide con signos de efecto tóxico por CAF en los eritroblastos (eritroblastos vacuoladas) y sólo una discreta disminución de la serie granulocítica (50%) respecto al mielograma anterior. Los megacariocitos estaban normales, con buena producción de plaquetas.

En 76% de los preescolares y 64% de los escolares se encontraron menos de 5% de baciliformes en el hemograma de ingreso. Tomando en cuenta cifras absolutas, en ambos grupos etarios, sólo 25% presentaba más de 500 baciliformes \times mm^3 .

Encontramos aneosinofilia en 83% de los preescolares y 98% de los escolares. La cifra mayor fue de 3% con recuentos absolutos de 222 eosinófilos \times mm^3 .

Había linfopenia relativa (Linf. \leq 40% en preescolares y \leq 30% en escolares)² al ingreso en 78% de los preescolares y 65% de los escolares, con linfopenia absoluta (\leq 2.000 \times mm^3) en cerca de 60% en ambos grupos etarios. Al fin de tratamiento y 15 días después de finalizado éste, se observó una linfocitosis relativa (\geq 60%) especialmente en los escolares (35%), pero con valores absolutos dentro del rango normal ($<$ 6.000 \times mm^3).

Existió monocitosis absoluta³ (mayor 800 \times mm^3) en 24% de los preescolares y 12% de los escolares al ingreso. Al final del tratamiento se observó un discreto aumento en el porcentaje de niños con monocitosis, la que persistió en el grupo de escolares hasta 15 días después de finalizado el tratamiento.

Se definió cómo trombopenia el hallazgo de cifras menores de 150.000 plaquetas por mm^3 de sangre. Al ingreso existía en 24% de los preescolares, y se mantuvo en 7% de ellos al final del tratamiento, habiéndose normalizado en la totalidad de los preescolares 15 días después de terminado el mismo. La cifra mínima observada fue de 90.000 plaquetas \times mm^3 . Al fin del tratamiento observó cierta tendencia a valores altos (mayores 300.000 plaquetas \times mm^3) en 31% de los preescolares, que se mantuvo, aunque en proporciones ligeramente menores hasta 15 días después.

En el grupo de escolares encontramos plaquetopenia al ingreso en 42% (el valor mínimo observado fue de 12.000 \times mm^3); al fin del tratamiento 24% siguió con valores bajos y 15 días post tratamiento 7% presentaba aún recuentos plaquetarios menores de 150.000 \times mm^3 . Valores mayores de 300.000 \times mm^3 se observaron en 6% de los escolares al fin del tratamiento y en 30%, 15 días pos-tratamiento.

De los 22 niños que cursaron con trombopenia, 14 (64%) mostraban fagia de plaquetas en el

mielograma; 7 (32%) presentaron TTPK moderadamente prolongado (\leq 50 seg.) y 2 casos sobre 100 seg. Estos últimos además tuvieron protrombinemia menor de 70%, y uno transaminasas ligeramente elevadas.

Se analizó el mielograma de 54 pacientes de los 60 con confirmación bacteriológica de fiebre tifoidea. En todos había una adecuada proporción de megacariocitos con producción de plaquetas.

La cifra normal de la serie eritroide en niños es de 20%. Se consideró hipoplasia eritroide valores menores o iguales a 15%, lo que observamos en 85% de los pacientes de ambos grupos etarios.

La proporción normal que corresponde a la serie granulocítica está entre 50% en los preescolares y 60% en los escolares². Se encontró tendencia hacia los valores normales o altos en ambos grupos etarios. En un sólo caso encontramos cifras inferiores a 40% (33%).

La relación mielo-eritroide es normalmente tres, estaba francamente alterada, debido a la hipoplasia eritroide y al aumento de la serie granulocítica. En nuestros pacientes en general la relación mielo-eritroide encontrada estaba alrededor de 10, con un valor máximo de 25.

Las células plasmáticas se presentaron en acúmulos, lo que puede explicar su porcentaje relativamente bajo en el recuento. Se encontraron sobre 0,5% en el 50% de los preescolares y 83% de los escolares (diferencia estadísticamente significativa).

Normalmente el recuento de monocitos es menor de 5%, los histiocitos menos de 1% y no se observa fagia en el mielograma. En nuestros casos los monocitos en médula ósea mostraban cifras sobre 5% en 50% de los preescolares y 77% de los escolares ($p < 0,05$). Los histiocitos eran más de 1% en 64% de los preescolares y 55% de los escolares, encontrándose hemofagia en 75% de los casos, tanto de plaquetas, como de glóbulos rojos, eritroblastos, leucocitos y células plasmáticas. Con relativa frecuencia se encontraron acúmulos de histiocitos formando verdaderos granulomas, a veces rodeados de células plasmáticas.

DISCUSION

En la fiebre tifoidea los hemocultivos tienen un rendimiento de hasta 80% durante la primera semana, si el paciente no ha recibido terapia antimicrobiana. Este disminuye a 20 ó 30% en la tercera semana de enfermedad^{4, 5}. Nuestros niños tenían, en general, cerca de 10 días de enfermedad en el momento de ingresar, lo que

sería concordante con la frecuencia de 58% de resultados positivos en el hemocultivo.

El mielocultivo mejoraría significativamente el rendimiento⁵, pero en nuestra experiencia fue útil en sólo 66%, lo que está de acuerdo con otras publicaciones nacionales⁶. Los resultados conjuntos de los hemocultivos y mielocultivos, muestran ser significativamente mejores en nuestra serie (72%).

Pensamos que el mielocultivo es útil, y buen complemento si existen dudas, si el tiempo de evolución de la enfermedad es largo o si se ha iniciado terapia antimicrobiana antes del ingreso, ya que los antibióticos pueden suprimir la bacteremia de la *Salmonella typhi* pero no erradicar fácilmente los microorganismos de la médula ósea.

La VHS fue útil en el diagnóstico de la fiebre tifoidea siendo menor o igual a 60 mm x h en 95% de los casos. Una VHS mayor hace pensar en otro diagnóstico o en la coexistencia de otra afección agregada, como ocurrió en uno de nuestros casos.

Observamos anemia en un alto porcentaje de niños al ingreso. La cifra baja de reticulocitos y la hipoplasia eritroide explicarían este hecho, sugiriendo frenación medular; a ello se puede agregar la existencia de eritofagia en el mielograma, la que es probablemente más significativa en el bazo y el hígado⁷.

Llamó la atención la rápida remisión de la anemia en los preescolares en pleno tratamiento con Cloramfenicol, mientras que ella permaneció y aún se acentuó discretamente en los escolares. Creemos que esto podría ser debido a la mayor gravedad de la enfermedad en el último grupo⁸ y también a la menor frecuencia de la enfermedad y la relativa benignidad de ella en los lactantes⁹. Los preescolares son un grupo intermedio en cuanto a la evolución de la enfermedad, y 15 días después de terminado el tratamiento el 90% tenía hematocritos normales para la edad.

En aparente contraste con lo anterior la frecuencia de leucopenia relativa fue mayor en el preescolar, pero las leucopenias absolutas solamente fueron observadas en los escolares, lo que creemos que también sugiere mayor gravedad en este grupo etario. El hallazgo de valores de 10.000 leucocitos x mm³ no descarta el diagnóstico de fiebre tifoidea, en especial en las primeras etapas de la enfermedad¹⁰, fenómeno que fue observado también en escolares, en contraste con otras observaciones en que sólo se destaca para lactantes y preescolares¹¹. En resumen, en el recuento leucocitario predominan valores normales bajos o normales para la edad¹². En ambos

grupos etarios encontramos neutropenia relativa al ingreso, cuya frecuencia aumentó hacia el fin de tratamiento, persistiendo aún en cerca de 50% de los pacientes 15 días después de finalizado éste. Debe tomarse en cuenta que ella puede durar períodos mayores de 2 meses, lo que se observó en un paciente de esta serie.

La desviación izquierda descrita por la mayoría de los autores ocurrió sólo en 25% de nuestros casos y esto podría tener relación con una clasificación más estricta de los baciliformes, según las recomendaciones de la Academia Americana de Patología¹³.

Si bien la ausencia de los eosinófilos es un hecho frecuente, su presencia tampoco descarta el diagnóstico. Hemos observado un caso de fiebre tifoidea comprobada por hemocultivo que tenía 40% de eosinófilos en el hemograma de ingreso, éstos aumentaron a 80% después del tratamiento, manteniéndose por sobre lo normal por casi dos años aunque decreciendo: la eosinofilia en este caso se debió, posiblemente, a una infección por *Toxocara*.

La monocitosis no ha sido destacada en la fiebre tifoidea. En nuestra serie ocurrió con una frecuencia significativa, especialmente en los preescolares. Esto ya lo habíamos observado en un caso anterior³. En el mielograma, en cambio, se encuentra una proporción significativamente mayor de monocitos, lo que tendría su explicación en que el bacilo tífico es un germen intracelular y que en su eliminación participa preferentemente la inmunidad celular¹⁴.

La trombopenia no es un hecho que destaca en la fiebre tifoidea en general y tiene más bien relación con la gravedad de la enfermedad¹⁵. En publicaciones extranjeras se ha atribuido a coagulación intravascular¹⁶ y a la activación del complemento por endotoxinas bacterianas^{17, 18}. Sólo en dos de nuestros casos, sin embargo, coincidió con alteraciones de las pruebas de coagulación; en la mayoría restante lo hizo con plaquetofagia medular, hecho observado previamente¹⁹. Si pensamos que, probablemente, este fenómeno es más intenso en el bazo y el hígado, la plaquetofagia sería la causa principal de la trombocitopenia en la fiebre tifoidea, ya que no observamos alteraciones en la producción de plaquetas en la médula ósea.

Aprovechamos la punción medular del mielocultivo para realizar mielograma y encontramos que en 70% de los casos aportó elementos que sugerían la posibilidad de fiebre tifoidea, como hipoplasia eritroide, aumento de los monocitos e histiocitos, hemofagia y, en ocasiones, formación de granulomas. Estos son fenómenos infrecuentes

en otro tipo de infecciones (los hemos visto sólo en una oportunidad, en un paciente con hepatitis viral²⁰ y nunca en púrpura trombocitopénico idiopático). Ellos, en cambio, destacan en la anatomía patológica de la fiebre tifoidea, donde constituyen un elemento valioso para el diagnóstico en muestras del intestino, tejido linfático, bazo e hígado⁷.

En consecuencia: El hemograma tífico "típico" en el ingreso con anemia (Htco. - 36%), leucopenia relativa (+ 6.000 x mm³) y desviación izquierda (+ 500 baciliformes) ocurrió sólo en 4 de los 60 pacientes (7%). La anemia se debe preferentemente a frenación medular y hemofagia. La leucopenia que se observa es sólo relativa. La neutropenia se presenta en el curso de la fiebre tifoidea y es más bien tardía y persistente. La presencia de eosinófilos no descarta el diagnóstico de fiebre tifoidea. La trombocitopenia se debió preferentemente a plaquetofagia, ya que las pruebas de coagulación fueron normales. El mielograma aporta un elemento más bien específico para el diagnóstico de fiebre tifoidea que el hemograma.

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo en 89 niños con síndrome febril de 2 a 30 (\bar{x} 10) días de evolución. En 60 se comprobó fiebre tifoidea mediante cultivos (17 preescolares y 43 escolares), en todos ellos se realizó un análisis de las alteraciones hematológicas que presentaron durante el curso de la enfermedad. Se encontró anemia franca en una alta proporción de ellos (76% de los preescolares y 60% de los escolares), casi todos se recuperaron 15 días después del tratamiento. La frecuencia de neutropenia aumentó en ambos grupos etarios hacia el final del tratamiento, persistiendo hasta 15 días después de finalizado éste, en aproximadamente la mitad de los casos. Se encontró además, leucopenia relativa en 47% de los preescolares y leucopenia absoluta en 14% de los escolares. Sólo 25% de los niños mostraba desviación izquierda de la serie blanca en el ingreso.

La ausencia de eosinófilos en la sangre periférica se observó en 83% de los preescolares y 98% de los escolares. Había plaquetopenia en 22% de los preescolares y 42% de los escolares, la mayoría se asoció con pruebas de coagulación normales. En el mielograma los megacariocitos y la producción de plaquetas, eran normales. Había hipoplasia eritroide, aumento de las series granulocítica, monocítica y histiocítica; en la última

frecuentemente se encontró evidencia de hemofagia y en ocasiones formación de granulomas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Carlos Castillo Durán el estudio estadístico relacionado en este trabajo.

REFERENCIAS

1. *Dallman, P.R.; Siimes, M.A.*: Percentile Curves For Hemoglobin and red cell volumen in infancy and Child Hood. *J. Pediatr.* 94: 26, 1979.
2. *Nelson, W.E. y cols.*: Text Book of Pediatrics, 12th Ed. W.B. Saunders Company Philadelphia 1983, pag. 1204.
3. *Donoso, J.M.; Taboada, H.*: Monocitosis en Pediatría. *Rev. Chil. Pediatr.* 47: 269, 1975.
4. *Foote, S.C.; Hook, E.W.*: Salmonella Species (including Typhoid Fever). En "Principles and Practice of Infectious Diseases" Mandella G.L. y cols. New York, John Wiley and Sons, pag. 1730, 1979.
5. *Gilman, R.H. y col.*: Relative efficacy of blood, urine, rectal. Swab, Bone -Marrow and Rose - Spot cultures for recovery of Salmonella Typhi in Typhoid Fever. *Lancet* 1: 121, 1975.
6. *Bancalari, A.*: Fiebre Tifoidea: Experiencia en 831 casos pediátricos. *Rev. Med. Chil.* 106: 609, 1978.
7. *Robbins, S.L.*: Tratado de patología 3ª Ed. Editorial Interamericana S.A 1967, pag. 289.
8. *Espinoza, M.N. y cols.*: Fiebre Tifoidea. Complicaciones en 782 niños hospitalizados. *Rev. Chil. Pediatr.* 52: 113, 1981.
9. *Ferrecio, C. y cols.*: Benign Bacteremia caused by Salmonella Typhi and Paratyphi in Children younger than 2 years. *J. Pediatr.* 104: 899, 1984.
10. *Kazin Caglar, M. y cols.*: Relative granulocytosis in Childhood Typhoid Fever. *J. Pediatr.* 102: 603, 1983.
11. *Custer, P.*: An atlas of the Blood and Bone Marrow. Saunders C. 2ª Ed. 1974, pag. 276.
12. *Meneghello, J.J. y cols.*: Pediatría 2ª Ed., Intermédica Editorial 1978, pag. 154.
13. *Kathleen, A. y cols.*: The Clinical Usefulness of Segmented Vs Stab Neutrophil Criteria for Differential Leukocyte Counts. *Am. J. Clin. Pathol.* 61: 947, 1974.
14. *Taboada, H.*: El sistema Mononuclear Fagocitario. *Rev. Chil. Pediatr.* 47: 269, 1976.
15. *González, M. y cols.*: Complicaciones neurológicas graves en Fiebre Tifoidea. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 40: 440, 1983.
16. *Allen, N. y col.*: Typhoid fever with Consumption coagulopathy. *J. Am. Assoc.* 208: 689, 1969.
17. *Congy, F. y cols.*: Trombocitopenia au course de la Fievre Tifoidea. *Nouv. Press Med.* 6: 3551, 1977.
18. *Wautier, J.L.*: Mecanisme de la Trombopenie au cours de la Fievre Typhoide. *Nouv. Press Med.* 7: 667, 1978.
19. *Valdés, V., Ferres, M., Taboada, H.*: Histiocitosis Hemafagocítica y aplasia medular en Fiebre Tifoidea. *Rev. Chil. Pediatr.* 54: 335, 1983.
20. *Della Magiora, M.E., Taboada, H., Donoso, J.M.*: Alteraciones Hematológicas en la Hepatitis Viral. Congreso Chil. de Ped. Santiago, 1981.